



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی:

بررسی نقش پیشگویی کننده سطوح پایین استئوکلسین سرمی در بیماران دیابت تیپ ۲ در زنان یائسه در یک مطالعه آینده نگر

دانشجو

آزاده ابراهیمیان

استاد راهنما

دکتر ایرج نبی پور - استاد گروه غدد و متابولیسم

دکتر محمد رضا کلانتر هرمزی - استادیار گروه غدد و متابولیسم

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

اجرا گردیده است.

اسفندماه ۹۱

فصل اول:

مقدمه

۱- کلیات:

۱-۱- دیابت:

دیابت شیرین شامل گروهی از اختلالات متابولیکی شایع است که وجه مشترک آن ها در فنوتیپ هیپرگلیسمی است. در ایالات متحده دیابت شیرین علت اصلی بیماری مرحله انتهایی کلیوی، آمپوتانسیون های غیرتروماتیک اندام تحتانی و کوری بالغین می باشد و با افزایش شیوع دیابت شیرین در سراسر جهان انتظار می رود که این بیماری همچنان یکی از علل اصلی بیماری زایی و مرگ و میر باقی بماند. (۲۸)

رادیكال های آزاد اكسيژن نقش مهمی در تشدید بیماری های مزمن مانند فشار خون و بیماری های قلبی عروقی دارند. شواهد نشان می دهد این رادیكال های آزاد در بیماری دیابت به خصوص در به وجود آمدن عوارض آن مانند نوروپاتی و آنژیوپاتی نقش داشته باشد. (۲۹) هیپرگلیسمی باعث پیدایش بسیاری از عوارض در دیابت نوع دوم می شود. بیشترین علت ایجاد چنین عوارضی، پیدایش محصولات اكسیداتیو به وسیله چرخه تنفس میتوكوندریال در طول مدت هیپرگلیسمی می باشد. (۳۰) پانكراس پایین ترین سطح آنزیم های آنتی اكسیدان را دارا می باشد و به این علت سلول های β به فعالیت سیتوتوكسیك رادیكال های آزاد اكسيژن و تخریب اكسیداتیو به خاطر پایین بودن این آنزیم ها آسیب پذیر هستند. همچنین رادیكال های آزاد تولید شده در وضعیت هیپرگلیسمی باعث تحریك سلول های پانكراس به ترشح انسولین می شوند. (۳۱)

۱-۲ اپیدمیولوژی

دیابت از شایعترین اختلالات متابولیکی است که امروزه بیش از ۱۴۵ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. (۳۲) در برخی از نقاط جهان حدود ۵۰ درصد جمعیت بزرگسال به دیابت مبتلا می باشند و نتایج پژوهش ها در کشور حاکی از آن است که از هر ۵ نفر افراد بالای ۳۰ سال، یک نفر مبتلا به دیابت یا در معرض ابتلا قرار دارد. (۳۲-۳۳) شیوع دیابت در سال ۲۰۱۰ در بین ۲۰ تا ۷۹ سال ۶/۴ درصد بوده است که شامل ۲۸۵ میلیون فرد بالغ می شود (۱). در میان سال های ۲۰۱۰ تا ۲۰۳۰، پیش بینی می شود که با رشد ۷۰ درصدی دیابت در کشورهای در حال توسعه و ۲۰ درصدی آن در کشورهای توسعه یافته روبرو باشیم.

همچنین پیش بینی می شود که در سال ۲۰۳۰، هزینه های خدمت سلامت جهانی برای بیماری دیابت به فراتر از ۴۹۰ میلیارد دلار برسد (۲).

در شمال خلیج فارس و استان بوشهر، شیوع دیابت ۱۲ درصد می باشد (۳).

۱-۳-۲ ریسک فاکتورهای دیابت تیپ ۲

۱-۳-۱ BMI

شمار زیادی از بیماران دیابتی نوع ۲ معمولاً اضافه وزن دارند و به علت ارتباط بین اضافه وزن و مقاومت انسولین، کاهش دریافت انرژی و کاهش اضافه وزن در این بیماران، ضروری به نظر می رسد. به علاوه بسیاری از این بیماران دچار پرفشاری خون نیز می باشند که این کاهش وزن به درمان پرفشاری خون نیز کمک می کند. (۳۹)

غیرطبیعی بودن سطح پلاسمایی لیپیدها در بیماران دیابتی تیپ ۲ معمولاً با افزایش تری گلیسرید تام، VLDL-کلسترول و کاهش HDL-کلسترول مشخص می گردد. (۴۵-۴۶) در بیماران دیابتی افزایش ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب به عوامل مختلفی بستگی دارد که یکی از این عوامل، غیر طبیعی بودن سطح پلاسمایی لیپیدهای خون می باشد. (۴۷) برخی مطالعات نشان داده اند که ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب بیشتر به VLDL-کلسترول مربوط است نه به LDL-کلسترول. (۴۸) مطالعات دیگر شدت بیماری عروق کرونر قلب را در افراد غیردیابتی و دیابتی، به بالابودن کلسترول پلاسما یا لیپوپروتئین های حاوی آپولیپوپروتئین B (۴۹) و نیز آپولیپوپروتئین a ، کاهش HDL-کلسترول (۵۱-۴۹) و آپولیپوپروتئین A₁ (۵۳-۵۲) مربوط می دانند. نشان داده شده است که شدت گرفتگی عروق کرونر قلب در بیماران دیابتی بیشتر از بیماران غیردیابتی است. (۵۴) شواهد روزافزونی نشان می دهد که بالابودن سطح پلاسمایی تری گلیسرید در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین عامل خطر مستقل برای ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب می باشد. (۵۶-۵۵)

این مسئله که بیماری های شریانی نتیجه بالابودن تری گلیسرید با عواقب متابولیکی تری گلیسرید است، همچنان مورد بحث و بررسی می باشد. (۵۷)

۱-۳-۳ هیپرتانسیون

چندین مطالعه آینده نگر نشان داده اند که بین هیپرتانسیون و دیابت ارتباط وجود دارد. (۴۴،۵۱،۳۹). آسیب اندوتلیال در نتیجه ی فشار خون بالا می تواند یکی از مسیرهای پاتوفیزیولوژیک همراهی دیابت و فشار خون باشد. (۵۳)

۱-۳-۴ SMOKING

اخیرا یک متاآنالیز شامل ۲۵ مطالعه آینده نگر نشان داده اند سیگار یک افزایش ۴۴ درصدی در ابتلا به دیابت دارد. (۹۷)

۱-۳-۵ فعالیت فیزیکی

مطالعات طولی نشان داده اند که ارتباط قوی بین دیابت و عدم فعالیت فیزیکی وجود دارد. (۳۶،۷۵،۷۸) تماشای تلویزیون به مدت طولانی، شیوه زندگی دائما در حال استراحت، باعث بالا رفتن شانس ابتلا به دیابت در مردان و زنان محسوب می شود. (۷۹،۸۱)

۱-۳-۶ تغذیه و آموزش بیمار

از دیگر ریسک فاکتورهای ابتلا به دیابت می توان به آموزش پایین و الگوهای تغذیه ای اشاره کرد.

درمان تغذیه ای یک جز ضروری در برنامه درمانی مبتلایان به دیابت می باشد. استفاده از روش های تغذیه ای راهکاری به صرفه از نظر اقتصادی در کاهش عوارض و بنابراین مشکلات و مرگ و میر ناشی از دیابت است. برنامه درمان تغذیه ای بایستی براساس اهداف و نیازهای هر بیمار تنظیم گردد. علاوه براین آموزش بیمار در مورد چگونگی به اجرا درآوردن این برنامه جز مهمی از برنامه درمان تغذیه ای می باشد. در اکثر بیماران دیابتی نوع ۲ آموزش صحیح، موجب تغییر رفتار و نهایتاً کنترل بیماری، بدون هیچ گونه درمان اضافی می گردد (۳۸ و ۳۶)

۱-۴ تشخیص:

معیارهای تشخیصی دیابت تعریف شده توسط انجمن دیابت آمریکا (ADA):

۱. سطح گلوکز پلاسمای ناشتا (FPG) $\geq 126 \text{ mg/dl}$
۲. سطح گلوکز ۲ ساعت بعد از ناشتا $\geq 200 \text{ mg/dl}$ بعد از خوردن ۷۵ گرم گلوکز
۳. گلوکز راندم پلاسم $\geq 200 \text{ mg/dl}$ در یک بیمار با علائم کلاسیک هیپرگلاسمی یا کریزهیپرگلاسمیک

۱-۵ عوارض:

دیابت تیپ ۲ از جمله بیماری هایی است که به سرعت در حال افزایش بوده و بیماری های قلبی و عروقی، عمده ترین علت مرگ و میر و ناتوانی این گروه از بیماران می باشد. (۳۵-۳۴) با توجه به این که

در بیماران دیابتی مکانیسم های دفاعی تا حدی مختل می شود، این افراد نسبت به هر عامل مضر مانند تروما یا تهاجم باکتریائی آ سیب پذیرند. (۳۶) با در نظر داشتن عوارض مزمن متعدد و بسیار جدی این بیماری نظیر اختلالات بینایی، کلیوی، قلبی - عروقی و عصبی که منجر به نابینایی، نارسائی شدید کلیه، سکته قلبی یا مغزی و قطع عضو می شوند می توان پذیرفت در صورتی که اقدام مناسب جهت پیشگیری، کنترل و درمان این بیماری صورت نگیرد محدودیت ها و معضلات بی شماری برای جمعیت رو به تزاید و افراد در معرض خطر به وجود خواهد آمد. (۳۶ و ۳۳) هزینه هایی را که کشورهای در حال توسعه صرف ایجاد بیمارستان ها و مراکز درمانی، ابزار و وسایل درمان می کنند به مراتب بیشتر از مقداری است که در کشورهای غربی صرف آموزش می شود. (۳۷)

دیابت شیرین بیماری مزمنی است که به منظور پیشگیری از عوارض و علایم حاد آن و کاهش خطر عوارض مزمن آن به مراقبت ها و آموزش های مستمر پزشکی - تغذیه ای نیاز دارد. هیپرگلیسمی مشخصه تمام انواع دیابت است، از این رو هدف درمانی اصلی در این بیماران پایین آوردن میزان گلوکز خون و رساندن آن به محدوده نرمال و یا نزدیک نرمال است. (۴۰)

بیماری عروق کرونر قلب (CAD) یکی از علل مهم مرگ و میر در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین است. (۴۱-۴۲) عمده ترین عوامل خطر ساز برای ابتلا بیماران دیابتی به بیماری عروق کرونر قلب، فشارخون بالا، کشیدن سیگار، بالابودن سطح پلاسمایی LDL-کلسترول و کاهش HDL-کلسترول می باشند. (۴۴)

در سال های اخیر شواهد متعدد علمی و بالینی بر این نکته تاکید می کند که ما با نشانه هایی از تداخل میان فیزیولوژی استخوان و تعادل انرژی روبرو هستیم. (۲۲-۲) یکی از پروتئین های مختص استئوبلاست ها حاوی ۸۸ اسید آمینه و با وزن مولکولی ۱۱۳۳ کیلودالتون که استئوکلسین نامیده شده و توسط پروتئین گاما کربوکسی گلوتامات استخوانی (BGLAP) ساخته می شود، طی فرایند ساخت استخوان به سیستم گردش خون ترشح می شود. بعد از کلاژن استئوکلسین بیشترین میزان پروتئین ماتریکس استخوان می باشد و حدود ۱۰-۵ درصد کل پروتئین استخوان را تشکیل می دهد. (۶)

در صورت کربوسیلاسیون توسط آنزیم γ گلوتامین کربوکسیلاز، استئوکلسین می تواند به کلسیم وهیدروکسی آپاتیت متصل شده و بدین ترتیب در ساخت ماتریکس استخوانی شرکت کند. ویتامین K در این مرحله به عنوان کوفاکتور آنزیم γ گلوتامین کربوکسیلاز می باشد و در صورتی که کربوکسیله نشود به شکل دکربوکسیله وارد گردش خون می شود. پس عملکرد هورمونال استئوکلسین به صورت فرم ucoc می باشد (uncarboxylated osteocalcin).

ucoc بعد از ورود به گردش خون اثرات زیر را اجرا می کند:

- بر روی بافت چربی اثر کرده و باعث افزایش متابولیسم چربی و افزایش ترشح آدیپونکتین از fat tissue می شود. (۴۸) که خود آدیپونکتین باعث افزایش حساسیت سلول به انسولین می گردد. (۸۶-۸۵)

آدیپونکتین فراوان ترین پروتئین مترشح از بافت چربی است (۲۶) و برخلاف سایر مواد مترشح از آدیپوسیت ها غلظت پلاسمایی آدیپونکتین با ابتلا به بیماری های تیپ دو دیابت، فشارخون بالا، کبد چرب و عروق کرونر ارتباط دارد. (۲۷)

- بر روی بافت پانکراس اثرکرده و موجب افزایش ترشح انسولین و افزایش پرولیفراسیون B سل های شود.

- بر روی میتوکندری اثرکرده و می تواند باعث افزایش تکثیر و حجم میتوکندری بشود.(۴۸)

گروه تحقیقاتی Dudy & karsenty نقش استئوکلسین را در استخوان در موش ها مورد مطالعه قرار دادند درموش های موتاسیون یافته که استئوکلسین وجود نداشت چربی احشایی به صورت غیرطبیعی افزایش نشان دادو جهش دراستئوکلسین موجب هیپرگلاسمی وعدم تعادل گلوکز شدوهمین طورتکثیر بتاسل ها وترشح انسولین کاهش یافت ومقاومت انسولین به وسیله ی مهار بیان آدیپونکتین ها افزایش یافته وباعث افزایش تجمع چربی درموش هامشاهده می شود.این اولین گواهی است که لوپ فیدبکی بین استخوان وپانکراس وبافت چربی رانشان می دهد.(۴۰)شواهد و مطالعات زیادی ارتباط بین میزان استئوکلسین ومیزان گلوکز پلاسما وبافت چربی (۷)وحساسیت به انسولین ومیزان ترشح انسولین(۸)،متابولیسم گلوکز وپارامترهای آترواسکلروزیس (۹)وتغییرات گلیسمیک(۱۰) رانشان داده اند.

فاکتورهای محدودکننده درمیزان سطح سرمی استئوکلسین:

عوامل زیادی مثل وضعیت تغذیه،سن،جنس،سیگارو سطح فعالیت می تواند سطح استئوکلسین راتحت تاثیر قرار بدهد.ولی مهمترین فاکتور سطح ویتامین K است که کوفاکتور آنزیم γ گلوتامین کربوکسیلاز است که آنزیم مسئول کربوکسیلاسیون استئوکلسین می باشد.

افزایش ویتامین K می تواند باعث افزایش سطح استئوکلسین سرمی و افزایش کلسیفیکاسیون استخوان بشود.ارتباط معکوسی بین ucoc و ویتامین K وجود دارد.(۴۸)

در مطالعه yoshida دیده شده است که افزایش ویتامین K می تواند منجر به افزایش حساسیت به انسولین و بهتر شدن وضعیت گلاسیمیک بشود. استفاده ۳۶ ماهه از ساپلمنت های ویتامین K باعث کاهش در مقاومت به انسولین شده است. (۸۷)

vitD نیز می تواند استئوبلاست ها را تحت تاثیر قرار بدهد. vitD به صورت مستقیم تمایز و مینرلیزاسیون استئوبلاست ها را تحت تاثیر قرار می دهد. vitD باعث افزایش فرم کریوکسیله استئوکلستین می شود. و ارتباط معکوسی بین vitD و سطح ucoc وجود دارد. (۸۸)

استئوکلستین، یکی از پروتئین های اختصاصی است که دیده شده است که در موش های جهش یافته ژنتیکی اثرات خود را از طریق افزایش متابولیسم چربی، مصرف انرژی، افزایش ظرفیت ترشحی انسولین از پانکراس و آزادسازی آدیپونکتین از سلول های چربی و نیز القاء تکثیر و فعالیت میتوکندریایی بروز می دهد. (۶) این مقوله تاکید بر احتمال وجود ارتباط پیچیده و دوطرفه میان سلول های استخوانی و آدیپوسیت ها در متابولیسم انرژی است. (۲۲) بنابراین درک و شناخت گسترده از نقش استئوکلستین در متابولیسم انرژی برای پیشگیری و درمان دیابت و چاقی در انسان، بسیار حائز اهمیت است.

هرچند مطالعات در این زمینه بر روی حیوانات بسیار مورد توجه است ولی مطالعات بالینی انسان محور در خصوص استئوکلستین هنوز مورد توجه خاص قرار نگرفته است. همگام با مطالعات در جانوران آزمایشگاهی، مطالعات انسانی نیز نشان می دهد که سطح استئوکلستین بالا با بهبودی در تحمل قند، ترشح انسولین، حساسیت به انسولین همراه بوده است (۱۱). افزون بر این، استئوکلستین سرمی با متابولیسم چربی (۱۲) و اندازه گیری های مربوط به چاقی (۱۳) ارتباط نزدیک داشته است. همچنین در مطالعات و

پژوهش های انسانی، سطح پایین استئوکلستین با سندرم متابولیک (۱۸-۱۴)، مستقل از عوامل خطر ساز این سندرم (۱۵) و متابولیسم گلوکز (۱۴) همراهی داشته است.

مطالعات انسانی مشاهده ای و مقطعی نشان دهنده این واقعیت بوده اند که استئوکلستین با غلظت گلوکز پلاسما و بافت چربی (۷)، حساسیت به انسولین و میزان ترشح انسولین (۸)، متابولیسم گلوکز و پارامترهای آترواسکلروز (۹) و تغییرات میزان گلوکز خون (۱۰) مرتبط است.

در برخی مطالعات ارتباطی میان غلظت استئوکلستین پلاسما و میزان ترشح انسولین و حساسیت به انسولین یافت شده است. (۱۱) به علاوه ارتباط تنگاتنگ استئوکلستین سرم با متابولیسم لیپیدها (۱۲) و میزان چربی سازی (۱۳) مورد تاکید قرار گرفته است.

میزان کاهش دانسیته معدنی استخوان در زنان یائسه دیابتی در هیپ سریعتر و در مهره های کمری آهسته تر است. (۵۵) همچنین در مقایسه با گروه کنترل زنان یائسه مبتلا به دیابت شیرین تیپ ۲ سطوح پایین تری از مارکرهای سازنده استخوان را دارند. (۵۶)

همانگونه که مشاهده می شود، ارتباط معکوس میان سطح سرمی استئوکلستین و متابولیسم گلوکز، در چندین مطالعه مقطعی گزارش شده است (۱۷-۱۵ و ۹-۷). اما در سطح مطبوعات بین المللی پزشکی تنها سه مطالعه است که بر ارتباط سطوح در گردش استئوکلستین و دیابت تیپ ۲ پرداخته اند (۲۰-۱۸).

هر چند که اخیرا پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و نیز پژوهشگران کره ای نیز به همبستگی معکوس استئوکلستین و دیابت تیپ دو در زنان یائسه اشاره کرده اند (۱۵ و ۲۱). ولی تاکنون مطالعه طولی (prospective) برای نشان دادن همبستگی رخداد دیابت تیپ دو با سطوح استئوکلستین سرمی

انجام نشده است. هدف این مطالعه بررسی همبستگی استئوکلسین سرمی با رخداد دیابت تیپ دو در زنان یائسه شهر بوشهر در قالب یک مطالعه جمعیتی آینده نگرانه می باشد.

بیان مسئله:

شیوع دیابت در سال ۲۰۱۰ در بین ۲۰ تا ۷۹ سال ۶/۴ درصد بوده است که شامل ۲۸۵ میلیون فرد بالغ می شود (۱). در میان سالهای ۲۰۱۰ تا ۲۰۳۰، پیش بینی می شود که با رشد ۷۰ درصدی دیابت در کشورهای در حال توسعه و ۲۰ درصدی آن در کشورهای توسعه یافته روبرو باشیم.

همچنین پیش بینی می شود که در سال ۲۰۳۰، هزینه های خدمت سلامت جهانی برای بیماری دیابت به فراتر از ۴۹۰ میلیارد دلار برسد (۲).

در شمال خلیج فارس و استان بوشهر، شیوع دیابت ۱۲ درصد می باشد (۳).

هر چند که پس زمینه ژنتیکی فرد در ایجاد این بیماری موثر است ولی عوامل اثرگذاری برای بروز این زمینه ارثی، افزایش وزن، چاقی شکمی و عدم تحرک است (۳). از عوامل خطر ساز جدید مطرح شده برای دیابت تیپ دو، التهاب مزمن با درجه پایین و سیستم گسترده ای از سیتوکین ها و آدیپوسیتوکین های تازه کشف شده می باشند (۴). در حقیقت در مطالعات سالهای اخیر، نشان داده شده است که بافت چربی می تواند از طریق آزاد سازی آدیپوسیتوکین ها می تواند بر توده استخوانی اثر بگذارد (۵). در عوض بافت استخوان نیز بر متابولیسم انرژی از طریق یک سیستم گردونه ای بازخوردی اثر می گذارد و از این رو بافت استخوان به عنوان یک بافت اندوکرین محسوب می گردد (۵).

در سیستم گردونه ای بازخوردی (feedback loop) میان استخوان و متابولیسم انرژی، نقش استئوکلستین بسیار بی همتا است. استئوکلستین، یکی از پروتئین های اختصاصی است که توسط استئوبلاست ها ترشح می شود و اثرات مثبتی بر متابولیسم انرژی دارد که این اثرات را از طریق افزایش متابولیسم چربی، مصرف انرژی، افزایش ظرفیت ترشحی انسولین از پانکراس و آزادسازی آدیپونکتین از سلول های چربی و نیز القاء تکثیر و فعالیت میتوکندریایی انجام میدهد (۶). از این رو استئوکلستین به عنوان ملکول حیاتی در گفتمان (cross-talk) میان استخوان و سلول های چربی در متابولیسم انرژی محسوب می شود (۶).

درک و شناخت گسترده از نقش استئوکلستین در متابولیسم انرژی برای پیشگیری و درمان دیابت و چاقی در انسان، بسیار حائز اهمیت است.

در مطالعات انسانی و پژوهش های اخیر که بصورت مشاهده ای و مقطعی cross-sectional در دیابت تیپ دو انجام گردیده اند، نشان داده شده است که استئوکلستین با سطح قند خون پلاسما و توده چربی (۷)، حساسیت به انسولین و ترشح آن (۸)، متابولیسم قند و پارامترهای آترو اسکروز (۹) و تغییرات سطوح قند خون (۱۰) توام بوده است.

همگام با مطالعات در جانوران آزمایشگاهی، مطالعات انسانی نیز نشان می دهد که سطح استئوکلستین بالا با بهبودی در تحمل قند، ترشح انسولین، حساسیت به انسولین همراه بوده است (۱۱). افزون بر این، استئوکلستین سرمی با متابولیسم چربی (۱۲) و اندازه گیری های مربوط به چاقی (۱۳) ارتباط نزدیک داشته است. همچنین در مطالعات و پژوهش های انسانی، سطح پایین استئوکلستین با سندرم متابولیک (۱۸-۱۴)، مستقل از عوامل خطر ساز این سندرم (۱۵) و متابولیسم گلوکز (۱۴) همراهی داشته است.

همانگونه که مشاهده می شود، ارتباط معکوس میان سطح سرمی استئوکلسین و متابولیسم گلوکز، در چندین مطالعه مقطعی گزارش شده است (۱۷-۱۵ و ۹-۷). اما در سطح مطبوعات بین المللی پزشکی تنها سه مطالعه است که به ارتباط سطوح در گردش استئوکلسین و دیابت تیپ ۲ پرداخته اند (۲۰-۱۸).

هر چند که اخیراً پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و نیز پژوهشگران کره ای نیز به همبستگی معکوس استئوکلسین و دیابت تیپ دو در زنان یائسه اشاره کرده اند (۱۵ و ۲۱). ولی تاکنون مطالعه طولی (prospective) برای نشان دادن همبستگی رخداد دیابت تیپ دو با سطوح استئوکلسین سرمی انجام نشده است. هدف این مطالعه بررسی همبستگی استئوکلسین سرمی با رخداد دیابت تیپ دو در زنان یائسه شهر بوشهر در قالب یک مطالعه جمعیتی آینده نگرانه می باشد.

۱-۷- اهداف اصلی طرح:

- بررسی نقش پیشگویی کننده ی سطوح پایین استئوکلسین سرمی برای رخداد دیابت تیپ دو در زنان یائسه

۱-۸ اهداف فرعی طرح:

- تعیین سطح سرمی استئوکلسین سرم در دیابت شیرین تایپ ۲ نسبت به زنان یائسه سالم
- مقایسه ی عوامل خطر ساز قلبی عروقی ، hs CRP , OPG عوامل آنتروپومتریک و دموگرافیک بر اساس سطح سرمی استئوکلسین
- بررسی همبستگی سطوح لیپیدی ، قند خون ، فشار خون ، OPG , hsCRP و BMI با استئوکلسین سرمی